

Voor elke kwaal een biomateriaal?

Citation for published version (APA):

Koole, L. H. (2001). *Voor elke kwaal een biomateriaal?* Maastricht University.
<https://doi.org/10.26481/spe.20010406lk>

Document status and date:

Published: 06/04/2001

DOI:

[10.26481/spe.20010406lk](https://doi.org/10.26481/spe.20010406lk)

Document Version:

Publisher's PDF, also known as Version of record

Please check the document version of this publication:

- A submitted manuscript is the version of the article upon submission and before peer-review. There can be important differences between the submitted version and the official published version of record. People interested in the research are advised to contact the author for the final version of the publication, or visit the DOI to the publisher's website.
- The final author version and the galley proof are versions of the publication after peer review.
- The final published version features the final layout of the paper including the volume, issue and page numbers.

[Link to publication](#)

General rights

Copyright and moral rights for the publications made accessible in the public portal are retained by the authors and/or other copyright owners and it is a condition of accessing publications that users recognise and abide by the legal requirements associated with these rights.

- Users may download and print one copy of any publication from the public portal for the purpose of private study or research.
- You may not further distribute the material or use it for any profit-making activity or commercial gain
- You may freely distribute the URL identifying the publication in the public portal.

If the publication is distributed under the terms of Article 25fa of the Dutch Copyright Act, indicated by the "Taverne" license above, please follow below link for the End User Agreement:

www.umlib.nl/taverne-license

Take down policy

If you believe that this document breaches copyright please contact us at:

repository@maastrichtuniversity.nl

providing details and we will investigate your claim.

070

Universiteitsbibliotheek



De uitleentermijn verstrijkt op:

20 JULI 2001

Universiteit Maastricht
Postbus 616
6200 MD Maastricht

Gelieve deze publicatie tijdig te
retourneren of (telefonisch) verlen-
ging van de uitleentermijn aan te
vragen.

UNIVERSITEITSBIBLIOTHEEK UM



05645880

AG
VAL
129

~~126~~
~~128~~
129

Voor elke kwaal een biomateriaal?

Rede

Uitgesproken op vrijdag 6 april 2001 bij de aanvaarding
van het ambt van bijzonder hoogleraar Biomaterialen vanwege
de Stichting Wetenschapsbeoefening Universiteit
Maastricht aan de Faculteit der Geneeskunde
van de Universiteit Maastricht

Dr. Ir. L.H. Koole

PPN 218 164 203

Universiteit Maastricht

Universiteit Maastricht

Mijnheer de Rector Magnificus,

Zeer gewaardeerde toehoorders,

De staf van een Medische faculteit is doorgaans een gemêleerd gezelschap. Ze omvat artsen, natuurlijk, maar daarnaast bijvoorbeeld ook ethici, statistici, biologen, fysici, en biochemici. Samen geven deze docenten inhoud aan waar het in de universiteit om gaat: wetenschappelijk onderwijs, in dit geval aan studenten geneeskunde, en aan het wetenschappelijk onderzoek in de faculteit. Het komt maar zelden voor, dat een medische faculteit de thuishaven is van een scheikundig ingenieur. En toch kan dat: u ziet het levende bewijs hier voor u.

Ik wil in de komende 40 minuten graag verhalen over de integratie van scheikundige kennis over synthetische materialen in het biomedische onderzoek. Dit is een belangrijke ontwikkeling, in ieder geval voor een faculteit als de onze, die in haar onderzoekslandschap een duidelijke plaats heeft ingeruimd voor research aan biomaterialen.

Synthetische materialen worden vandaag de dag veelvuldig gebruikt in de klinische praktijk, meestal om de kwaliteit van het leven van een patiënt te verbeteren, soms ook om een acute levensbedreigende situatie het hoofd te bieden. Chirurgen plaatsen jaarlijks miljoenen implantaten. Patiënten met nog maar een beperkt gezichtsvermogen als gevolg van cataract kunnen binnen een dag perfect worden geholpen door implantatie van een plastic lens. Pacemakers regelen de hartslag. Een niet goed functionerende hartklep kan worden vervangen door een prothese die bestaat uit metaal en kunststof. Hoogwaardige titanium implantaten en slimme polymere composietmaterialen kunnen elementen van het gebit repareren of bijna perfect

vervangen. Een geheel ander implantaat kan het heupgewricht van een patiënt met arthritis vervangen waardoor hij of zij binnen een week weer mobiel wordt. Een cochleaire prothese kan het gehoor van patiënten die jarenlang volstrekt doof zijn geweest, weer enigszins herstellen.

Maar, het gebruik van implantaten heeft lang niet altijd succes. Het leidt vaak tot ontevredenheid, zowel bij de patiënt als bij de behandelende arts. Het lichaam reageert op het implantaat door het in te pakken in een dunne, taaie laag littekenweefsel, die als het ware een capsule vormt. Daarbij wordt het implantaat feitelijk geïsoleerd er zijn geen functionele verbindingen tussen het implantaat en zijn omgeving. In sommige gevallen is de vorming van zo'n fibreuze capsule niet bezwaarlijk. Maar in andere gevallen zorgt de capsule er voor dat het implantaat minder dan optimaal functioneert. Het implantaat kan voor de patiënt zelfs heel hinderlijk worden, en niet zelden komt het dan tot een nieuwe operatie.

Tegelijkertijd weten we dat het lichaam zelf de unieke capaciteit bezit om complexe wonden te repareren. Onder de juiste condities kunnen ernstige verwondingen genezen. Zelfs bloedvaten kunnen opnieuw aangelegd worden, en delen van organen kunnen weer aangroeien.

Door deze schijnbare tegenstelling zijn hele nieuwe vraagstellingen opportuun geworden:

"Kunnen we de herstel-mechanismen van het lichaam gebruiken om te komen tot betere integratie van onze implantaten in het lichaam?"

“Kunnen we onze implantaat biomaterialen zo ontwerpen dat specifieke herstel-mechanismen in gang gezet worden, zonder littekenvorming en inkapseling?”

De beantwoording van deze vragen grijpt terug op de fantastische wetenschappelijke ontwikkelingen die zich in de tweede helft van de vorige eeuw hebben voltrokken op het gebied van de moleculaire biologie en op het gebied van de materiaalkunde. Door de moleculaire biologie zijn wij meer van ons lichaam als een complexe biologische machine gaan begrijpen. En door de materiaalkunde zijn er technieken beschikbaar gekomen om bijvoorbeeld de sterkte en duurzaamheid van materialen te verbeteren, maar ook om allerlei vormen van functionaliteit aan te brengen. De uitdaging van dit vakgebied is om, geleid door inzichten uit de moleculaire biologie, biomaterialen te ontwerpen zodanig dat ze worden herkend door het lichaam, het normale genezingsproces in gang zetten, en vervolgens functioneren zoals het lichaamsdeel dat ze vervangen. En het gaat niet alleen om het ontwerpen: het gaat ook om het maken, het synthetiseren, en het beproeven van de biomaterialen in het lab, in contact met cellen, op het niveau van proefdieren en uiteindelijk ook in de patiënt.

Hiermee, dames en heren, heb ik de contouren van mijn vakgebied ongeveer geschetst. Het vakgebied heeft de volgende kenmerken:

- Het vakgebied bundelt twee ver uit elkaar gelegen terreinen: de geneeskunde en de techniek
- Het vak is jong, dynamisch en aansprekend; het is “in”

- Het is breed en multidisciplinair, waardoor je altijd met anderen moet samenwerken
- Het vakgebied is bij uitstek experimenteel
- Het vakgebied heeft duidelijke verbindingen met de industrie
- Het onderzoek is duur

Ik wilde in het vervolg van mijn betoog elk van deze punten nog wat uitdiepen en illustreren met aansprekende voorbeelden, grotendeels uit ons eigen onderzoek.

Met betrekking tot de breedte van dit vakgebied heeft de bekende filosoof Daniel C. Dennett nog niet zo lang geleden een relativerende stelling betrokken. Dennett heeft veel nagedacht over het Darwinisme, en in zijn boek daarover [1] noemt hij een van de hoofdstukken een beetje botweg "Biology is Engineering".

Die bewering komt in eerste instantie negatief op ons over: biologie is veel *meer* dan engineering. Volgens Dennett komt dit gevoel niet alleen voort uit appreciatie voor de biologie, maar vooral uit depreciatie van de techniek. Engineering heeft in onze cultuur altijd al een tweederangs-status gehad. Wij houden niet zo van engineering. Dennett illustreert dit aan de hand van zijn eigen vak: de filosofie. Er bestaan bloeiende sub-specialismen zoals filosofie van de natuurwetenschappen, de wiskunde, of de sociale wetenschappen. Maar filosofie van de techniek is daarbij altijd een lelijk eendje gebleven. Dat is raar, want juist de techniek heeft onze samenleving in de afgelopen halve eeuw dramatisch veranderd. En het is ontegenzeggelijk zo dat er binnen het domein van de techniek hele mooie, diepe en belangrijke ideeën tot

ontwikkeling zijn gebracht. Denkt u maar eens aan de manier waarop wij ons tegenwoordig verplaatsen, of met elkaar communiceren, of op welke manier de computer onze hedendaagse samenleving bepaalt.

In de natuur, in de biologie, herkennen we subtiele ontwerpen die zijn ontstaan in een bijna eindeloos ontwerpproces. Die vormen zijn het spel van grote moleculen, meestal zijn dit macromoleculaire eiwitten. De identiteit van een eiwit ligt vast in de eendimensionale volgorde van de aminozuren, of, zo men wil in de nucleotiden volgorde die daarvoor codeert. Maar die volgorde is maar een deel van het geheim: het eiwit vouwt zich op een bepaalde manier op, en juist die vorm is de bron van zijn kracht. Als een stereospecifieke katalysator bijvoorbeeld, of als bouwer van structuren, of als een krijger tegen antigenen, of als een regulator van de groei. Het eiwit kan deze functie vervullen door zijn driedimensionale opbouw. Het eiwit is daarom een machine, en wat die machine doet is een precies bepaalde functie van de vorm van de onderdelen. De overall ruimtelijke vorm is in zekere zin belangrijker dan de volgorde van de aminozuren. Je zou kunnen zeggen dat de vorm van het eiwit een tweede informatielaag is, een soort toegevoegde waarde. Het eiwit lysozym, bijvoorbeeld, is een moleculaire machine met een bepaalde driedimensionale vorm, maar er zijn meer dan 100 verschillende lysozym-varianten bekend. Die hebben alle een verschillende aminozuurvolgorde, maar dezelfde driedimensionale structuur. De natuur speelt dit spel subtiel. Er zijn bijvoorbeeld chaperonne eiwitten bekend die als enige functie hebben om het vouwproces van een ander eiwit de goede kant op te sturen. Het chaperonne eiwit vormt eerst een complex met het nieuw gesynthetiseerde eiwit. Daarna worden bepaalde interacties gefrustreerd en andere juist aangemoedigd. Het eiwit vouwt zich op zoals de bedoeling is, en het chaperonne eiwit wordt bedankt voor de moeite en losgelaten.

Deze bespiegeling leidt ons tot een belangrijk inzicht: functionele structuren in de natuur staan nooit op zichzelf. Ze functioneren alleen optimaal in hun eigen omgeving. Functionele structuren hebben zich ontwikkeld in wisselwerking met hun omgeving, en dragen daarom ook informatie over die omgeving in zich. Laten we dit illustreren aan de hand van een voorbeeld.

Wij zien hier een vertrouwd beeld: het zijn een aantal meeuwen aan de oever van de Westerschelde, om precies te zijn op een paalhoofd in de haven van Terneuzen. De vleugels van deze dieren voldoen perfect aan alle principes van de aërodynamica. Het dier is op en top aangepast om te vliegen en wendbaar te zijn in bewegende lucht. Dat wil zeggen aan de specifieke dichtheid en viscositeit van de aardse atmosfeer binnen 0 en 100 meter hoogte, of zoiets. Nu doen we een gedachten experiment. Stel, we vangen zo'n meeuw, we conserveren hem minutieus, we pakken hem in, en we sturen hem met een raket naar een onbekende beschaving, zonder enige verdere informatie. Nu moeten we hopen dat de ontvanger begrijpt dat het dier heeft kunnen vliegen en hij moet veronderstellen dat het ontwerp van de vleugels optimaal was. Maar in principe kan hij dan informatie over de hoedanigheid van de atmosfeer op aarde herleiden. De basis daarvoor is de exacte correspondentie tussen de functionele structuur, de vleugel, en zijn omgeving. Het zijn dit soort principes, dames en heren, die ons ook zullen moeten leiden bij het ontwerpen en bouwen van nieuwe biomaterialen en daarvan afgeleide medische hulpmiddelen. Ons recente werk omvat enkele voorbeelden van deze benadering, en ik wil u graag wat aspecten daarvan laten zien.

Als eerste voorbeeld wil ik enkele beelden laten zien uit een studie die wij enige jaren geleden hebben uitgevoerd, in samenwerking met de zeer gewaardeerde collega's van der Veen en Bär van de Afdeling Cardiologie van het azM [2]. Het ging hierbij om endovasculaire stents. U heeft daar vast wel

eens van gehoord, het zijn kleine metalen buisjes, die soms worden ingebracht bij patiënten die een ballon verwijding van de kransslagader hebben meegemaakt. De functie van de stent is dan om het vat ter plaatste open houden, eenvoudigweg door het mechanische steun te geven. De vraag was nu, of we door het aanbrengen van een kunststof coating, niet zo maar een kunststof, maar een kunststof waarvan we al wisten dat hij een goede biocompatibiliteit bezit, de respons van het omringende weefsel beter in de hand zouden kunnen houden. Het omringende weefsel reageert namelijk op de aanwezigheid van de stent door te prolifereën, waardoor een hernieuwde vernauwing kan optreden, ditmaal binnen de stent. Dat is natuurlijk een uitermate ongewenst effect.

We hebben toen een aantal stents voorzien van zo'n experimentele coating, en ze gebruikt in een beperkte serie dier experimenten [2]. U ziet hier een typisch resultaat: rechts de doorsnede van de normale stent, zonder coating, en links de vergelijkbare situatie van een stent met een coating. U ziet hier alleen een typisch voorbeeld, maar we hebben ook redelijk goede statistiek kunnen bedrijven, en daaruit kunnen afleiden dat het aanbrengen van zo'n coating wel degelijk helpt. Intussen zijn dit soort strategieën een ware hype geworden, vooral omdat de polymere coating ook nog een middel tegen het prolifereën van dieper gelegen cellen kan afgeven. Maar u herkent hier het beschreven principe: de functie van een medical device kan worden verbeterd door de interactie met de omgeving in goede banen te leiden, of door er tenminste de scherpe kantjes vanaf te halen.

Ik wil graag nog een voorbeeld geven van zo'n benadering, en dit grijpt terug op het werk van de geachte collega's Geesink en Bulstra. Zij werken al heel lang aan een nieuwe heupprothese, d.w.z. aan een implantaat dat zonder cement hecht aan het skeletstelsel [3]. Dat is een betere benadering, omdat

het cement na verloop van tijd vermoeid kan raken, waardoor de prothese los kan gaan zitten. Daarom is cementloze fixatie vooral voor jonge patiënten dikwijls een betere optie. De vraag is nu waarom de cementloze fixatie werkt, en het geheim zit wederom in een bioactieve coating. Op de metalen steel van het femorale deel van de prothese wordt een coating aangebracht van de stof hydroxy apatiet. Dit is een anorganische verbinding van calcium en fosfaat, en dit zijn beide minerale bestanddelen van bot. Het gevolg is dat er een integratie tot stand komt tussen de prothese en het omringende bot, waardoor de fixatie van de prothese wel wat langer duurt, maar ook veel bestendiger is. Op dit gebied heeft onze orthopedie groep, die een belangrijke plaats inneemt in ons biomaterialen onderzoek, een wereldfaam verkregen.

Een derde voorbeeld dat ik zou willen noemen t.a.v. het belang van de interactie tussen synthetische biomaterialen en de biologische omgeving heeft betrekking op ons werk aan een nieuwe prothese voor dunne bloedvaten, d.w.z. vaatprothesen met een interne diameter van 5 mm of minder. Wij hebben lang geëxperimenteerd met een methode waarbij een antistolmiddel, de stof dipyridamol, werd verbonden met het binnen oppervlak van een kunststof buis [4 – 7]. Daarmee werd nagestreefd dat het binnenoppervlak een zekere hemocompatibiliteit zou krijgen, terwijl de mechanische eigenschappen waren gewaarborgd door het polymere matrixmateriaal. Na veel experimenteren, in vitro en ook in vivo zijn we tot een ander concept gekomen, waarbij de stof heparine langzaam wordt afgegeven aan het binnenoppervlak van de prothese. De heparine werkt niet alleen als een antistolmiddel, maar vooral als een groeifactor voor endotheelcellen, de cellen die normaliter het binnenoppervlak van bloedvaten vormen. Onze dierexperimenten hebben uitgewezen dat er een monolaag gevormd wordt van endotheelcellen op het synthetische binnenoppervlak. Dat is een unieke

bevinding die uiteindelijk de weg kan openen naar een functionele dunne bloedvatprothese. Dat is nu nog een utopie; alle synthetische materialen met een interne diameter van 5 mm of minder geven na verloop van tijd problemen.

Ik zou, dames en heren, nog lang door kunnen gaan met het opnoemen van voorbeelden van hetzelfde principe. Deels zijn dit voorbeelden uit ons eigen lab, bijvoorbeeld werk dat wij doen in samenwerking met de groep Oogheekunde, en deels zijn dit natuurlijk ook voorbeelden van het werk van anderen. Maar ik wil graag ook nog enkele voorbeelden aanhalen van een andere lijn in ons werk aan nieuwe biomaterialen waarbij het niet in eerste instantie gaat om de genoemde wisselwerking met de omgeving. Dit werk is begonnen toen ik zag hoe polymere biomaterialen die gebruikt worden als implantaat meestal zichtbaar worden gemaakt op het Röntgenbeeld. Afbeeldingstechnieken op basis van Röntgen-absorptie zijn nu 100 jaar oud, maar nog steeds van grote betekenis. Het is belangrijk dat implantaten goed zichtbaar gemaakt kunnen worden, dit kan de niet-invasieve evaluatie van hun functioneren mogelijk maken. Voor metalen speelt dit probleem niet, die kunnen direct afgebeeld worden. Maar kunststoffen zijn in het algemeen transparant voor Röntgenstralen, en dus vergelijkbaar met de zachte weefsels. De geijkte methode om Röntgen-zichtbaarheid in polymere biomaterialen te realiseren is om er een contrastmiddel aan toe te voegen. Meestal is dit barium sulfaat, soms ook zirconium dioxide. Met die methode accepteren we in feite een compromis: de winst is de zichtbaarheid van het implantaat, maar er is tegelijkertijd een verlies in de mechanische eigenschappen, in het bijzonder van de bestendigheid tegen periodieke belastingen. Het materiaal wordt sneller vermoeid. Het is een soort metaalmoeheid, maar dan bij kunststoffen. Wij hebben een methode ontwikkeld die de toevoeging van een contraststof

overbodig maakt. In plaats daarvan bouwen we jodium atomen in in de structuur van het biomateriaal [8 – 11]. Met andere woorden het contrast zit niet meer bij het biomateriaal, we stoppen het er in. De nieuwe biomaterialen hebben dus intrinsieke Röntgen-zichtbaarheid. De nieuwe biomaterialen blijken veel betere mechanische eigenschappen te hebben, en allerlei nieuwe toepassingen mogelijk te maken. Wij hebben op deze benadering patent aangevraagd en gekregen, zowel in Europa als in de Verenigde Staten. Ik wil graag enkele voorbeelden van deze nieuwe benadering geven. We hebben met behulp van het inbouwen van jodium atomen een nieuw botcement gemaakt, en gevonden dat de vermoeiingskarakteristieken daardoor spectaculair verbeteren, met ongeveer een factor 7. Het belang van die resultaten is evident. Als het lukt om de levensduur van de gecementeerde heupprothese te verlengen, al is het maar met een factor 2, dan kunnen een heleboel belastende en dure revisieoperaties achterwege blijven. Het is verheugend om hier te kunnen melden dat we dit concept verder gaan ontwikkelen met een industriële partner en dat vooronderzoek duidelijk heeft gemaakt dat het allemaal mogelijk is, qua stabiliteit en biocompatibiliteit van het materiaal, en in medisch, technisch en commercieel opzicht.

De nieuwe jodiumhoudende biomaterialen maken ook geheel nieuwe dingen mogelijk. We hebben ze bijvoorbeeld toegepast in een nieuwe strategie voor het lokaal toedienen van geneesmiddelen [12]. Je kunt van deze materialen balletjes maken, die je het best kan vergelijken met een tennisbal. Het is een rubberachtige schil, dus aan de binnenkant zit een holte. De wand is poreus en je kunt er in prikken met een dunne naald. Als je de naald terug trekt, dan sluit het prikgat zich vanzelf, net zoals bij een septum. We kunnen de holte opvullen met een geconcentreerde oplossing van een geneesmiddel, en de bal vervolgens implanteren. Het geneesmiddel kan dan langzaam via de poriën

weglekken, en dus afgegeven worden in de omgeving van de bal. De grap is nu, dat je de bal in het lichaam kunt zien, want de schil is gemaakt van het jodiumhoudende polymeer. Dit betekent dat men het reservoir na verloop van tijd kan aanprikken, om het opnieuw te vullen met een oplossing van het geneesmiddel. Het afgifte proces loopt dan gewoon door. Het is dus mogelijk om de therapie langer vol te houden. Men kan ook de dosis aanpassen, of overschakelen op een ander geneesmiddel [12]. Deze ideeën hebben wij ook vastgelegd in een octrooiaanvraag en ook dit is toegekend in Europa en in de VS.

Ik zou, dames en heren nog een paar andere voorbeelden kunnen geven van mogelijke toepassingen van onze nieuwe jodiumhoudende biomaterialen. Maar dat hoeft wellicht niet. Het is wel duidelijk dat de ontwikkeling van nieuwe biomaterialen een scala aan verbeteringen in therapie en diagnose mogelijk maken. Tegelijkertijd ben ik er van overtuigd dat we nog pas aan het begin van veel meer ontwikkelingen staan. Helemaal spannend wordt het als biomaterialen toegepast worden in tissue-engineering, gericht op vervanging van weefsels en delen van organen [13 – 19]. Dit is een nieuw opkomend vakgebied. Men probeert op een drager van een resorberend biomateriaal uit enkele cellen geheel nieuwe weefsels te laten groeien in een bioreactor. De cellen prolifereren op en in het biomateriaal, ze vormen extracellulaire matrix, en het biomateriaal verdwijnt geleidelijk. De bedoeling is om deze weefsels daarna te implanteren in het lichaam. Daar zijn spectaculaire ontwikkelingen gaande, vooral in het laboratorium van Vacanti in de Harvard Medical School en het Massachusetts General Hospital in Boston. Deze technieken zijn het verst gevorderd met betrekking tot het vervangen van huidweefsel. Heel interessant zijn ook ontwikkelingen m.b.t. het opvullen van botdefecten met

biomaterialen die de regeneratie van corticaal en trabaeculair bot stimuleren, ofwel in vitro ofwel in situ.

Tot nu toe was het zo dat alle door tissue-engineering gemaakte vervangende weefsels na implantatie afhankelijk waren van vascularisatie door de gastheer. Er moet na de implantatie dus nog bloedcirculatie op gang komen om te komen tot permanente integratie en overdracht van zuurstof en nutriënten. Deze angiogenese is een lastige stap, hetgeen aangeeft waarom de zogenaamde vervangingsgeneeskunde te maken heeft met weefsels met geen of beperkte vascularisatie. Tissue engineering van complexe weefsels, zoals bijvoorbeeld de vitale organen, (lever, nieren en hart) is gewoon nog ver weg. Het is wel heel interessant om te zien dat ook deze problemen aangepakt worden, en wel in een heel unieke multidisciplinaire setting. Recentelijk heeft men fotolithografische technieken uit de chipindustrie gebruikt om een negatieve matrijs te maken van het vertakte vaatsysteem in de lever. Vervolgens heeft men daarin hepatocyten en endotheelcellen gezaaid en laten groeien in monolagen. Die cellagen zijn vervolgens van de matrijs losgemaakt en opgerold tot kunstmatige driedimensionale gevasculariseerde structuren [19]. Voor alle duidelijkheid: wij doen dit soort dingen niet, het is ook geen typische biomaterialen research, maar biomaterialen spelen er wel een belangrijke rol in. Wij volgen nauwlettend wat er gebeurt, via de vakliteratuur. Tussen de regels, die zoals bekend bol staan van Amerikaans opportunisme, door wordt toch wel duidelijk dat op het grensvlak van de geneeskunde en de techniek, geheel nieuwe dingen mogelijk worden.

Deze bespiegelingen geven natuurlijk ook meteen antwoord op de vraag die meteen de titel van deze oratie was. Voor elke kwaal een biomateriaal? Nee, natuurlijk niet. Voor sommige kwalen moet de oplossing helemaal niet in een technische richting gezocht worden. Maar het aantal aandoeningen dat

doeltreffend kan worden behandeld met een hulpmiddel, een medical device, groeit gestaag. En die vooruitgang kan alleen als er steeds betere op de toepassing toegesneden biomaterialen beschikbaar komen.

Mijnheer de rector, dames en heren, ik heb u in grote lijnen, binnen grove contouren, geschetst wat biomaterialen research inhoudt. In het verlengde daarvan wil ik graag nog even een ander puntje aanhalen, en dat is de financiering van het onderzoek. Ik zei het al: dat is erg duur, vooral wanneer het stadium van experimenteren met proefdieren wordt bereikt. Toch is duur een relatief begrip. Ik moest bij de voorbereiding van deze rede opeens denken aan de afscheidsrede van professor Wellens, uitgesproken op deze plaats op 15 december van het vorige jaar. Die citeerde Mary Lasker, een van de grondleggers van particuliere steun aan onderzoek in de VS. Zij zei: "If you think research is expensive, try disease!" En zo is het maar net! Toch heb ik in het onderzoek te maken met een chronisch probleem met de financiering, maar ja, in zekere zin hoort dat ook zo. Ik heb het probleem meteen gezien toen ik in 1992 naar Maastricht kwam. Ik trof toen een unieke situatie aan. Het was de bedoeling dat er research aan biomaterialen tot stand zou komen, en wel in een consortium met vier partijen aan de ene kant: DSM Research, Medtronic, de TU Eindhoven, en de Universiteit Maastricht., en de provincie Limburg aan de andere kant. Het consortium droeg de naam Bioprime. Er was een potje met centen, maar dat was natuurlijk veel te weinig. Ik had voor elke gulden wel voor 6 gulden plannen om hem te investeren in apparatuur en personeel. Al heel snel ging het niet zo goed met het consortium. DSM ging een andere strategie volgen ("Back to the core"), en besloot om veel van haar activiteiten m.b.t. biomaterialen te beëindigen. Dat betekende dat de financiering op lange termijn een zaak van onszelf zou

worden. Zo is het ook gelopen, maar gelukkig zijn we al heel snel begonnen met het zoeken naar een oplossing. En die hebben we ook gevonden! In 1994 namelijk ben ik gestart met een bedrijfje, Biomat BV, als dochter van de Holding van de Universiteit Maastricht. We hebben in Biomat tal van interacties met de industrie gebundeld, en het geldt dat dat opleverde geïnvesteerd in het onderzoek. Dat betekent bijvoorbeeld dat alle octrooien, waarvan ik er enkele heb aangehaald, binnen Biomat zijn gebracht. Nu heeft Biomat 6 medewerkers, evenzoveel octrooien, en stuk of wat producten die we zelf produceren, en binnenkort zullen we proberen om een geheel nieuw hier ontwikkeld hulpmiddeltje te introduceren in de klinische praktijk in Duitsland, Scandinavië Oostenrijk en Zwitserland. Het gaat er om een geldstroom op gang te brengen en op gang te houden van buiten de universiteit naar binnen, maar dan wel op basis van nieuwe kennis, anders zou er sprake kunnen zijn van onrechtmatige concurrentie. We hebben met Biomat vele activiteiten ontplooid en avonturen beleefd, in binnen en buitenland. Vermeldenswaardig is wel onze betrokkenheid bij het bedrijf MCTec in Venlo, waar men werkt aan medische voerdraden en medische coatings. Biomat heeft als medeaandeelhouder geholpen om MCTec verder te ontwikkelen via onderzoek en ontwikkeling. En pas geleden hebben we heel MCTec verkocht aan een groot Amerikaans bedrijf, STS Biopolymers. In die deal heeft Biomat aandelen in STS Biopolymers verworven, en we helpen op structurele basis mee met de Research en Development van dit bloeiende en veelbelovende bedrijf.

Ik ben er twee maanden geleden geweest, en het vervult ons met trots dat Biomat op dit moment een functionele relatie met dit bedrijf heeft, vooral omdat het een stukje van onszelf is geworden. Soms vragen mensen: hoe doe je dat: ben je dan wetenschapper en zakenman tegelijk? Laat ik voorop stellen

dat ik helemaal geen zakenman ben, ik doe het omdat het moet. En verder is het de kunst om de balans te bewaken. Niet te veel research alleen want dan gaat de boel failliet, en niet teveel business alleen, want dan droogt de wetenschappelijke productie op. Die balans kun je handhaven, niet alleen maar wel met goede medewerkers, maar daarover straks meer.

Ik vind het natuurlijk leuk om hier vast te kunnen stellen dat wij door de steun van de Faculteit der Geneeskunde, en via het mechanisme van Biomat, een werkelijk prachtig biomaterialen laboratorium hebben kunnen opbouwen, ook al is dit buiten het gezichtsveld van velen gebleven. Er zijn bijvoorbeeld state-of-the-art faciliteiten voor de synthese en karakterisering van polymere biomaterialen, spectroscopie en imaging op basis van NMR, een elektronen microscoop, een lab voor biocompatibiliteit assessment, en binnenkort ook faciliteiten voor het kweken van cellen. Ik heb pas nog eens geschat welke investeringen hiervoor gedaan zijn, en dat komt uit op ongeveer 3 miljoen gulden. Dit heeft er toe geleid dat onze research intussen herkend en erkend wordt. Dit blijkt bijvoorbeeld uit het gegeven dat wij op het laatste Biomaterialen Wereld Congres 14 van de 1500 presentaties hebben verzorgd, dat is dus bijna 1 procent. Een ander wapenfeit is wel onze recente toetreding tot de prestigieuze landelijke onderzoeksschool Integrated Biomedical Engineering, waarvan overigens de Universiteit Twente de pen voert.

En dan, dames en heren is er nog een ontwikkeling die ons veel wind in de zeilen heeft gebracht. Dat is de totstandkoming van de opleiding Biomedische Technologie die de Technische Universiteit Eindhoven en de Universiteit Maastricht samen verzorgen. Vooral nu de studenten vorderen in het curriculum neemt onze bemoeienis met dit onderwijs alsmaar toe. Dat is ook logisch omdat we precies werken op het snijvlak tussen de geneeskunde en de techniek. Ik heb al vaak gemerkt dat de studenten bij ons datgene herkennen

waarvoor ze in feite gekozen hebben. Het is dan ook een komen en gaan van groepjes tweede-, derde-, en vierdejaars voor research-stages en projecten, en het is erg verheugend dat zich ook grote aantallen studenten aanmelden voor een afstudeerproject in het vijfde studiejaar. Ik vind dat een echte verademing, omdat er tussen de studenten veel talent zit, en omdat ik het onderwijs in de afgelopen jaren wel gemist heb. Ik vind het werken met jonge enthousiaste studenten die zich oriënteren op hun toekomst en die je kunt laten kennismaken met het vak een ongekende bron van inspiratie. Natuurlijk heb ik in de afgelopen jaren het Maastrichtse PGO beter leren kennen en waarderen, maar ik ben toch nooit gevallen van mijn geloof in de kracht van klassiek universitair onderwijs, dat wil zeggen in de interactie tussen jong talent en een docent die zijn vak verstaat.

Het curriculum voor de studie Biomedische Technologie is nu af, en het is volgens mij een evenwichtige mix geworden. Men is uitermate subtiel omgegaan met het spanningsveld tussen breedte van het vakgebied en diepgang. Toch zou ik vanaf deze plaats nog eens willen pleiten voor een sterke experimentele component in het curriculum. De student moet volgens mij absoluut een deel van zijn vorming opdoen in het laboratorium, want het is een experimenteel vak, en later, na de studie, komt het er nooit meer van. Het laboratorium is niet om te knutselen, maar om essentiële technieken op te doen en zich te bekwamen in common sense, het opzetten van doordachte experimenten, het omgaan met hypothesen, theorieën, of wetten, en het hanteren van betrouwbare methoden om te redeneren. Dit zijn allemaal dingen die je kunt leren en die je kunt onderwijzen. Het laboratorium is niet zo zeer een werkplaats, als wel een atelier. Het gaat er volgens mij om dat de opleiding "de nieuwsgierigheid en fantasie van de student moet prikkelen", en daarmee praat ik Linus Pauling -een van mijn voorbeelden- nog maar eens na.

Nieuwsgierigheid en fantasie zijn in feite ook de drijfveren van het universitaire onderzoek. De studenten die hier tot mijn vreugde is grote getale zijn, zou ik op het hart willen drukken dat jullie een boeiend maar lastig vak hebben gekozen, waarin niet al te veel dingen echt vast staan. Er wordt aanhoudend zin en onzin door elkaar heen verkondigd. Daarom zou ik ook jullie een advies van Linus Pauling willen meegeven:

When an old and distinguished person speaks to you, listen to him carefully and with respect, but do not believe him. Never put trust in anything but your own intellect. You must always be sceptical, always think for yourself.

Intussen is er ook een curriculumherziening aan de gang in de Medische Faculteit hier. Ik zie het als een van mijn belangrijkste doelen om in de komende jaren te proberen om ook in dit curriculum iets te gaan laten doorklinken over biomedische technologie en biomaterialen. Zo gek is dat niet. Het is belangrijk dat de dokter weet te doorgronden hoe de apparatuur rondom hem functioneert, en wat de precieze eigenschappen zijn van de materialen waarmee hij werkt. Dit is een aspect waardoor het Maastrichtse geneeskunde onderwijs zich op een unieke wijze ook inhoudelijk zou kunnen profileren in Nederland.

Dames en Heren, ik kom toe aan de afronding van deze rede. Ik voel mij bevoorrecht omdat ik aan de jonge en dynamische Universiteit Maastricht de kans heb gekregen om mijn wetenschappelijke ambities te verwezenlijken. Ik wil de Rector Magnificus, het College van Bestuur, het Bestuur van de Faculteit der Geneeskunde en de Stichting Wetenschapsbeoefening Universiteit Maastricht van harte bedanken voor het in mij gestelde vertrouwen.

Vervolgens wil ik er nog eens op te wijzen dat niemand in dit vakgebied iets bereikt als hij probeert om alles alleen te doen. Je moet samenwerken, en dat is geen last maar een lust gebleken. Dat geldt in de eerste plaats t.a.v. mijn medewerkers in het laboratorium, d.w.z. van het Facultaire aandachtsgebied Biomaterialen en van Biomat BV. Met name wil ik noemen Yvette Aldenhoff, medewerker vanaf het eerste uur, die alles weet, en die daarom onmisbaar is geworden. Yvette is al haar verrichtingen nu aan het bundelen tot een proefschrift. En ik denk ook aan de twee andere medewerkers van het eerste uur, d.w.z. Arthur van der Heiden en Marc-Anton Krufft, die intussen al weer lange tijd geleden na een succesvolle promotie zijn uitgevlogen. Ik wilde ook graag de jongere medewerkers noemen: Monique Bruining die nu net het manuscript voor haar proefschrift af heeft, Wendy Wetzels, Camiel Peerlings, en Trudi Sonderkamp, die allen hun eigen activiteiten ontplooiën binnen Biomat BV. Ik wil jullie vanaf deze plaats allemaal nog eens van harte bedanken voor jullie niet aflatende inzet.

Vervolgens wil ik mij richten tot een aantal mensen die een belangrijke rol hebben gespeeld in mijn wetenschappelijke vorming.

Dat geldt allereerst voor de hooggeleerde Buck, die mij als promovendus heeft begeleid bij de eerste schreden op het wetenschappelijke pad. Die vorming is van onschatbare waarde gebleken, en wat er daarna ook allemaal gezegd is, ik zal nooit verbloemen dat ik van Henk Buck een heleboel heb geleerd.

Na mijn Eindhovense periode ben ik een tijd werkzaam geweest in het laboratorium van de hooggeleerde Chattopadhyaya, van de Universiteit van Uppsala in Zweden. Professor Chattopadhyaya is op dit moment in de Verenigde Staten, dus ik kan u nu gewoon in het Nederlands vertellen dat ik

zijn energie en zijn vastberadenheid uitermate heb bewonderd. Ik heb van hem ook geleerd hoe je overeind kunt blijven in een omgeving die met heel andere dingen bezig is dan jezelf.

Hooggeleerde Hemker, beste Coen. Het is fantastisch dat jij er wel bent. Je hebt daarvoor een experiment moeten afzeggen en je bent er eerder voor uit Frankrijk teruggekomen, hoe kan ik dit ooit nog goed maken? In feite kende ik je al lang voordat je mij kende, en dat was het gevolg van een interview met Bibeb, dat Vrij Nederland publiceerde in 1983. Ik heb dat artikel destijds uitgeknipt en jarenlang bewaard, terwijl ik niet kon weten dat onze wegen ooit nog zouden kruisen. Dat interview had mij gegrepen, door de voortreffelijke tekening van de belevingswereld van de biochemische onderzoeker. Een zin is mij altijd bijgebleven: "Als een experiment goed gaat, ben je in contact met de natuur." De eerste keer dat wij elkaar echt ontmoetten was in Uppsala, en vanaf dat moment wist ik zeker dat ik naar Maastricht zou gaan met de missie om daar het biomaterialen onderzoek op te starten en op te zetten. Ik heb het altijd fantastisch gevonden dat je mij daarbij altijd de volledige vrijheid hebt gegeven. Dat vertrouwen was geweldig, en behalve dat had je het misschien toch te druk met je wetenschappelijke werk.

En dan: hooggeleerde Lemstra, beste Piet. Ik wil jou vanaf deze plaats nog eens hartelijk bedanken voor de steun die je mij constant hebt gegeven vanuit Eindhoven, eigenlijk gedurende mijn gehele Maastrichtse periode. Door jouw interferentie ben ik in feite in Maastricht gekomen. Ik bewonder je vakmanschap over polymere kunststoffen, en je nuchtere Groningse kijk op de wereld, die dikwijls uiterst komisch werkt. We zullen in de komende jaren meer inhoudelijk gaan samenwerken, en de komst van dr. Corstjens naar onze groep zal daar zeker toe bijdragen.

Hooggeleerde Rosing, beste Jan. Een woord van hartelijke dank ook aan jouw adres. Je bent de voorzitter van de capaciteitsgroep Biochemie die mijn officiële thuishaven is. Ik voel me helemaal opgenomen in de vakgroep. Dat was wel even wennen over en weer, want ik bracht natuurlijk totaal andere activiteiten binnen. Maar het is duidelijk dat die twee werelden steeds verder naar elkaar toegroeien, vooral nu er door de komst van dr. Hackeng in jouw groep meer nadruk is gekomen op geavanceerde analyseapparatuur en er zelfs echte reacties worden uitgevoerd! Dit soort ontwikkelingen zullen in de komende jaren zeker voor verdere toenadering zorgen.

En dan zijn er een heleboel lijnen naar het Academisch Ziekenhuis Maastricht. Allereerst zijn dit de collega's van de Afdeling Orthopedie, i.h.b. hooggeleerde Geesink en Bulstra. Jullie voortdurende stroom van ideeën en concepten zijn van enorme betekenis voor ons biomaterialen onderzoek. Denk maar aan de genoemde innovatieve producten en verbeteringen t.a.v. botcement die uit deze contacten zijn voortgekomen. Een heel belangrijke andere lijn loopt naar de Afdeling Oogheelkunde, onder leiding van de hooggeleerde Hendrikse. Wij hebben in de afgelopen 4 jaar gewerkt aan oogheelkundige biomaterialen en het is duidelijk dat juist in dit vak er grote behoefte is aan subtiele materialen en devices, bijvoorbeeld voor de intra-oculaire toediening van geneesmiddelen [21, 22]. Ik heb hele grote toekomstverwachtingen m.b.t. deze samenwerking. Dan is er nog een heel belangrijke samenwerking met het ziekenhuis en dat is de samenwerking met de afdelingen Cardiochirurgie en Cardiologie, in het bijzonder met de collega's van der Veen en de hooggeleerde Bär. Vooral Erik van der Veen is in de loop der jaren van een goede collega tot een goede vriend geworden. Ik heb erg veel geleerd bij ons gezamenlijke werk aan nieuwe stents, en aan de

vaatprothese. Ik bewonder Erik's zorgvuldigheid bij de uitvoering van diereperimenten; dit is de allermoeilijkste variant van experimenteren die ik ken.

Ik wil nu, dames en heren even een uitstapje maken naar buiten de universiteit, om er daarna weer terug naar toe te komen. Met een veelheid aan mensen en groepen buiten Maastricht zijn er belangrijke en intensieve samenwerkingen ontstaan. Die kan ik niet allemaal noemen, maar ik wil er twee uitpakken:

Eerst is dat de samenwerking met de Technische Universiteit Eindhoven, binnen het kader van de nieuwe opleiding Biomedische Technologie. Daarin doen wij steeds nadrukkelijker mee, en ik wil vanaf deze plaats de decaan, de hooggeleerde Janssen en de vice decaan, de hooggeleerde Slaaf en ook de opleidingsdirecteur, dr. Sauren, nog eens hartelijk danken voor het getoonde vertrouwen.

Ten tweede is dit de samenwerking met het bedrijf MCTec in Venlo, in feite is ons bedrijfje Biomat BV hier bij betrokken. Ik heb gedurende de laatste jaren vooral intensief samengewerkt met meneer Hans Hanssen, die ik intussen wel tot mijn vrienden mag rekenen. Ik bewonder Hans, om zijn bevlogenheid en om zijn immense netwerk. I would also like to thank Mr. Rick Richmond, President and CEO of STS Biopolymers, who is here in the audience, and who took the trouble of travelling all the way over the Atlantic ocean to be here today. I think this symbolizes the potential of our collaboration on medical coatings and medical devices in the future.

Terug binnen de universiteit zou ik willen bedanken de heer Harry Fekkers, die als directeur van de UM Holding zo'n essentiële rol heeft gespeeld bij de totstandkoming van onze biomaterialen research. Harry Fekkers is de verpersoonlijking van een katalysator. Hij bemoeit zich met het proces,

zonder hem zou het niet gaan, en aan het eind verdwijnt hij, volstrekt onveranderd en onvermoeid van het strijdtoneel op weg naar een nieuw karwei. Harry je determinatie en je talent voor improvisatie zijn een groot voorbeeld voor mij geworden.

Nog een factor van essentiële betekenis is Rob van der Zander geweest, die zolang als ik hier ben de financiën en management van het Aandachtsgebied Biomaterialen en Biomat BV heeft verzorgd. We hebben in die tijd van alles meegemaakt: het hele spectrum van hevige euforie tot regelrechte paniek. Dikwijls had ik gewild dat ik een lichaamslengte van ongeveer 3 meter zou hebben. Dan namelijk, zou ik tegelijkertijd met het hoofd in de wolken en met beide voeten op de grond hebben kunnen lopen. Helaas, in ben maar 1.75 en Rob van der Zander is nog korter. Dat maakt dat het alleen samen goed komt, waarbij hij natuurlijk de spreekwoordelijke benen op de grond representeert. Rob's zakelijke en relativerende inslag is van onschatbare waarde gebleken in de afgelopen jaren.

Nog een heel speciaal woord van dank wil ik richten tot mevr. Camphuisen, lieve Trees, voor je absoluut perfecte steun in de dagelijkse gang van zaken. Trees behoedt mij voor rampzalige agendaproblemen, en regelt alle telefoonverkeer en al die talloze andere dingen die het verschil uitmaken tussen een lopend en een stokkend systeem.

Ik ga nu, helemaal op het eind, nog één belangrijke stap maken, en die is in de richting van de mensen in de persoonlijke sfeer. Zij zijn, veelal op de achtergrond, voor mij een voortdurende bron van inspiratie zijn geweest. Dat geldt in de eerste plaats voor mijn ouders, die mij zo lang als ik mij kan herinneren hebben gesteund. Ze waren betrokken en op afstand tegelijk. Ik ben erg blij dat ze allebei deze dag kunnen meemaken en dat ook nog in een goede gezondheid. Ze moeten ook wel eens gedacht hebben waar gaat dit

allemaal naar toe, vooral denk ik, in de periode toen ik ongeveer 12 – 14 was en thuis allerlei scheikunde experimenten deed.

Mijn laatste dankwoord gaat uit naar Babette en de kinderen. Zij vormen ongetwijfeld mijn grootste bron van inspiratie. De kinderen weten niet beter dan dat mijn werk en vrije tijd door elkaar heen lopen. Babette is feitelijk degene die dit alles mogelijk heeft gemaakt. Zij speelt het klaar om te luisteren naar de kinderen en naar mij, haar eigen drukke werk te doen, en ook nog het reilen en zeilen in huis te regelen. Babette's steun is er altijd. Daar zijn vele voorbeelden van; een markant moment was wel de beslissing om tijdelijk naar Uppsala te gaan. Mijn dank hiervoor laat zich maar moeilijk in woorden vatten.

Hiermee ben ik aan het eind gekomen van deze inaugurele rede. Ik dank u allen voor uw komst en voor uw aandacht.

Ik heb gezegd. ✕

Referenties

- [1] Daniel C. Dennett In: "Darwin's Dangerous Idea", Touchstone Books, Simon & Schuster, New York, NY 10020 (1995). ISBN: 0-684-802902.
- [2] F.W. Bär, F.H. van der Veen, A. Benzina, J. Habets, L.H. Koole. "New biocompatible surface coating for stents results in a low neointimal response" *Journal of Biomedical Materials Research*, **52**, 193 – 198 (2000).
- [3] R. Geesink, N. Hoefnagels. "Eight year results of HA-coated primary total hip replacement" *Acta Orthop. Belg.* **63**, 72 – 75 (1997).
- [4] Y.B.J. Aldenhoff, L.H. Koole. "Studies on a new strategy for photochemical surface modification of polymeric biomaterials" *Journal of Biomedical Materials Research*, **29**, 917 – 928 (1995).
- [5] Y.B.J. Aldenhoff, R. Blezer, M.J. Lindhout, L.H. Koole. "Photo-immobilisation of dipyridamole (Persantin) at the surface of polyurethane biomaterials: reduction of in-vitro thrombogenicity" *Biomaterials*, **18**, 167 – 172 (1997).
- [6] Y.B.J. Aldenhoff, A.P. Pijpers, L.H. Koole. "Synthesis of a new photoreactive derivative of dipyridamole and its use in the manufacture of artificial surfaces with low thrombogenicity" *Bioconjugate Chemistry*, **8**, 296 – 303 (1997).
- [7] Y.B.J. Aldenhoff, F.H. van der Veen, J. ter Woorst, J. Habets, L.A. Poole-Warren, L.H. Koole. "Performance of a polyurethane vascular prosthesis carrying a dipyridamole (persantin) coating on its luminal surface" *Journal of Biomedical Materials Research*, **54**, 224 – 233 (2001).

- [8] M.A. Kruft, A. Benzina, F.H. van der Veen, C.W. Bastiaansen, R. Blezer, M.J. Lindhout, L.H. Koole. "Studies on two new radiopaque polymeric biomaterials" *Journal of Biomedical Materials Research*, **28**, 1259 – 1266 (1994).
- [9] M.A. Kruft, F.H. van der Veen, L.H. Koole. "In vivo tissue compatibility of two radiopaque polymeric biomaterials" *Biomaterials*, **18**, 31 – 36 (1997).
- [10] A. Benzina, M.A. Kruft, F.H. van der Veen, F.H. Bär, R. Blezer, M.J. Lindhout, L.H. Koole. "A versatile three-iodine molecular building block leading to new radiopaque polymeric biomaterials" *Journal of Biomedical Materials Research*, **32**, 459 – 466 (1996).
- [11] L.H. Koole, M.A. Kruft, J.M. Colnot, R. Kuijer, S.K. Bulstra. "Studies on a new all-polymeric radiopaque orthopaedic bone cement" *Transactions of the 25-th Annual Meeting of the Society for Biomaterials*, p. 316 (1999).
- [12] L.H. Koole, M.A. Kruft, Y.B.J. Aldenhoff, N.E. van 't Oost, M.J. van Kroonenburgh, F.H. van der Veen. "Sustained local drug delivery from a radiopaque implanted reservoir" *Nature Biotechnology*, **16**, 172 – 176 (1998).
- [13] R. Langer, J.P. Vacanti. "Tissue engineering: the challenges ahead" *Scientific American* **280**, 62 – 80 (1999).
- [14] S. Terada, M. Sato, A. Sevy, J.P. Vacanti. "Tissue engineering in the twenty-first century" *Yonsei Medical Journal* **41**, 685-691 (2000).
- [15] U.A. Stock, D. Wiederschain, S.M. Kilroy, D. Shum-Tim, P.N. Khalil, J.P. Vacanti, J.E. Mayer, Jr., M.A. Moses. "Dynamics of extracellular matrix production and turnover in tissue-engineered

cardiovascular structures" *Journal of Cellular Biochemistry* **81**, 220 – 228 (2001).

- [16] J.P. Vacanti, R. Langer. "Tissue engineering: the design and fabrication of living replacement devices for surgical reconstruction and transplantation" *Lancet*, **354**, 32 – 40 (1999).
- [17] L.G. Griffith, B. Wu, M.J. Cima, M.J. Powers, B. Chaignaud, J.P. Vacanti. "In vitro organogenesis of liver tissue" *Annals of the New York Academy of Sciences*, **831**, 382 – 390 (1997).
- [18] J.F. Hansbrough, E.S. Franco. "Skin replacements" *Clinical Plastic Surgery* **25**, 407 – 415 (1998).
- [19] M.P. Vacanti, J.L. Leonard, L.J. Bonassar, Y. Cao, S.J. Stachelek, J.P. Vacanti, F. O'Connell, C.S. Yu, A.P. Farwell, C.A. Vacanti. "Tissue-engineered spinal cord" *Transplant Proceedings*, **33**, 592 – 598 (2001).
- [20] S. Kaihara, J. Borenstein, R. Koka, S. Lalan, E.R. Ochoa, M. Ravens, H. Pien, B. Cunningham, J.P. Vacanti. "Silicon micromachining to tissue-engineer branched vascular channels for liver fabrication" *Tissue Engineering*, **6**, 105 – 117 (2000).
- [21] M.J. Bruining, P.S. Edelbroek-Hoogendoorn, H.G. Blaauwgeers, C.M. Mooy, F.H. Hendrikse, L.H. Koole. "New biodegradable networks designed for controlled non-burst degradation in the vitreous body" *Journal of Biomedical Materials Research*, **47**, 189 – 197 (1999).
- [22] M.J. Bruining, H.G. Blaauwgeers, R. Kuijer, R.M. Nuijts, L.H. Koole. "Biodegradable three-dimensional polymeric networks. Synthesis, characterisation, and in vitro studies of structural degradation and cytotoxicity" *Biomaterials*, **21**, 595 – 604 (2000).